



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

의학 석사 학위 논문

폐쇄수면무호흡증후군과
생체표지자:
성별 차이를 중심으로

Obstructive sleep apnea
syndrome and biomarkers:
focusing on the gender
difference

2016 년 2 월

서울대학교 대학원
의학과
임상의과학과

김 항 래

폐쇄수면무호흡증후군과
생체표지자:
성별 차이를 중심으로

지도교수 남현우

이 논문을 의학 석사 학위논문으로 제출함

2015 년 10 월

서울대학교 대학원

의학과 임상과학 전공

김 항 래

김항래의 석사 학위논문을 인준함

2016 년 1 월

위 원 장 이상건 (인)

부위원장 남현우 (인)

위 원 정희연 (인)

초록

서론: 폐쇄수면무호흡증후군 (obstructive sleep apnea syndrome, 이하 OSA)의 진단, 중증도의 판단, 치료의 효과 그리고 병태생리를 이해하고자 많은 생체표지자들이 연구되었다. 하지만 OSA 및 생체표지자는 성별을 포함한 여러 인자에 영향을 받는다고 알려져 있다. 본 연구에서는 OSA와 관련된 생체표지자를 찾고 성별에 따라 생체표지자가 어떤 차이를 나타내는지 보고자 한다.

방법: 이 연구는 전향적 연구로 2014년 10월부터 2015년 11월까지 OSA 의심증상으로 서울대학교 보라매병원 신경과를 방문한 환자를 대상으로 진행하였다. OSA를 진단하기 위해 수면다원검사를 시행하였고 검사 다음날 오전 8시에서 9시 사이에 혈액검사를 시행하였다. 환자를 apnea-hypopnea index (AHI)에 따라 3개의 환자군으로 나누었고(경증 환자군, $AHI < 15$; 중등증 환자군, $15 \leq AHI < 30$; 중증 환자군, $AHI \geq 30$), 생체표지자를 찾기 위해 Mann-Whitney 또는 one-way analysis of variance (ANNOVA) 통계방법을 이용해 군 간의 혈액검사 결과를

비교하였다. 환자를 성별로 나누어 독립적인 분석을 시행하였다.

생체표지자와 수면다원검사의 중요한 지표들인 AHI, arousal index 그리고 수면 중 최저 산소포화도 수치와의 관계를 분석하기 위해 linear regression analysis를 시행하였다.

결과: 연구에 참여한 환자는 총 61명으로 모두 아시아인이었다.

혈액 검사 결과, hematocrit 수치는 중증 환자군에서 경증(p -value 0.012) 및 중등증(p -value 0.012) 환자군에 비해 증가되었다.

남성에서의 소집단 분석 결과, hematocrit 수치가 중증 환자군에서 경증 환자군(p -value 0.03) 및 중등도 환자군(p -value 0.02)에 비해 증가되었다. 여성에서는 D-dimer 수치가 중등증 환자군에서 경증 환자군에 비해 증가되어 있었다(p -value 0.03). Linear regression analysis 결과, 남성의 경우 hematocrit 수치는 수면 중 최저 산소포화도 수치($R^2=0.20$, p -value 0.008)와 통계적으로 유의한 음의 관계를 보였다. 여성의 경우 D-dimer 수치는 AHI($R^2=0.37$, p -value 0.001) 그리고 AI($R^2=0.23$, p -value 0.01)와 각각 유의한 양의 관계를 보였고 수면 중 최저 산소포화도 수치($R^2=0.15$, p -value 0.04)와는 음의 관계를 보였다.

결론: 본 연구는 남성에서는 hematocrit이 여성에서 D-dimer가 OSA의 중증도와 관련된 생체표지자임을 보였다. OSA와 생체표지자의 인과관계를 밝히기 위해서는 OSA의 치료가 생체표지자에 미치는 영향에 대한 연구가 필요하다.

주요어: 폐쇄수면무호흡증후군, 생체표지자, 성별
학 번: 2014 - 22200

목차

| | |
|-----------------|----|
| 초록 | ii |
| 목차 | v |
| 표 및 그림 목록 | vi |
| 서론 | 1 |
| 연구 방법 | 4 |
| 결과 | 10 |
| 고찰 | 14 |
| 참고문헌 | 39 |
| 초록 (영문) | 48 |

표 및 그림 목록

| | |
|---|----|
| Table 1. Baseline characteristics, laboratory results and PGS findings of the study population..... | 19 |
| Table2. Baseline characteristics of mild, moderate and severe OSA groups..... | 21 |
| Table 3. Laboratory results of mild, moderate and severe OSA groups | 23 |
| Table 4. Baseline characteristics and laboratory results of gender groups..... | 25 |
| Table 5. Baseline characteristics of mild, moderate and severe OSA groups in males | 27 |
| Table 6. Laboratory results of mild, moderate and severe OSA groups in males..... | 29 |
| Table 7. Baseline characteristics of mild and moderate OSA | |

| | |
|--|----|
| groups in females | 31 |
| Table 8. Laboratory results of mild and moderate OSA groups in females..... | 33 |
| Fig 1. Plasma hematocrits of mild, moderate and severe OSA groups | 34 |
| Fig 2. Plasma hematocrits (A) and WBCs (B) of mild, moderate and severe OSA groups in males | 35 |
| Fig 3. Plasma D–dimers of mild and moderate OSA groups in females..... | 36 |
| Fig. 4 Correlation between nocturnal lowest oxygen saturation and plasma hematocrit (A) and WBC (B) in males | 37 |
| Fig. 5. Correlation between plasma D–dimer and severity of OSA as expressed as (A) AHI, (B) AI and (C) nocturnal lowest oxygen saturation in females | 38 |

서론

폐쇄수면무호흡증후군 (obstructive sleep apnea syndrome, 이하 OSA)은 반복적인 상기도 폐쇄로 인한 저산소증과 수면의 분절을 유발하는 수면장애로 성인의 9%–15%에서 관찰되며 발생률이 지속적으로 증가하고 있다.¹ OSA가 고혈압, 심장질환, 뇌졸중 그리고 당뇨병과 같은 대사 질환과 연관되어 있음이 밝혀짐에 따라 중요성이 높아지고 있다.² 교감신경의 항진³, 염증반응⁴ 그리고 혈액응고이상등⁵ 다양한 신체의 변화가 OSA의 병태생리로 생각되는 가운데 이를 근거로 여러 생체표지자들이 연구되었다.

염증표지자로 알려진 c-reactive protein(CRP), interleukin-6(IL-6) 그리고 tumor necrosis factor(TNF)- α 의 혈중 수치가 OSA 환자에서 정상인에 비해 증가되었고⁶ 응고표지자인 hematocrit, fibrinogen, D-dimer 그리고 von Willebrand factor(vWF)의 혈중 수치도 OSA 환자에서 정상인에 비해 증가되었음이 확인되었다.^{7, 8} 한편 OSA와 연관된 생체표지자들이 동시에 심뇌혈관 질환 및 대사질환과 연관되어 있음에 따라^{9, 10, 11} 이런 생체표지자들이 OSA의 병태생리를

이해하는데 중요한 증거로 받아들여진다.

하지만 생체표지자는 성별, 인종 그리고 OSA의 발병 위험인자인 비만과 흡연 등에 영향을 받는다고 알려졌으며¹² 앞선 연구 결과들은 하나의 인구집단에서 이루어진 결과가 아니며 연구간의 인종 그리고 성별 등의 인구통계학적 차이로 아직 결과가 신뢰할 만 하지 않다. 특히 성별은 앞선 생체표지자에 영향을 주는 중요한 인자인 동시에^{8, 13} OSA에도 영향을 주는 인자다.¹⁴ 남성의 경우 여성에 비해 OSA의 유병률이 3배정도 높고 무호흡-저호흡지수(apnea hyponea index, AHI)를 비교하였을 때 OSA의 중증도가 여성에 비해 높았다.¹⁵ 아직 OSA에서 성별 차이의 원인은 밝혀지지 않았으나 상기도의 구조적 및 기능적 차이¹⁶, 지방(fat)분포의 차이¹⁷, 성 호르몬의 차이¹⁸ 그리고 술, 담배 등의 OSA의 위험인자 동반여부의 차이가 원인으로 받아들여지고 있다.¹⁹ 한편 남성에서는 생리적으로 여성에 비해 hemoglobin과 hematocrit의 혈중 수치가 높으며^{20, 21} fibrinogen 그리고 D-dimer 수치는 여성에 비해 낮다.¹³ 성별에 따라 차이가 있음에도 아직까지 OSA의 생체표지자가 성별에 따라 어떤 차이를 나타내는지 그리고 각 성별에 적합한 생체표지자를 찾는 연구는 없었다.

본 연구에서는 OSA 환자를 대상으로 염증 및 혈액응고

상태의 광범위한 생리 변화를 확인하고 OSA와 관련된
생체표지자를 찾고자 한다. 그리고 성별에 따라 생체표지자가 어떤
차이를 나타내는지 그리고 각 성별에 적합한 생체표지자가
무엇인지 찾고자 한다. 생체표지자의 확인이 병의 진단, 중증도의
판단, 치료의 효과 그리고 병태생리를 이해하는데 도움을 줄 것이라
기대한다.

연구 방법

1. 대상 환자

이 연구는 전향적 연구로 2014년 10월부터 2015년 11월까지 코골이 및 주간 졸음 등의 OSA 의심증상으로 서울대학교 보라매병원 신경과 외래를 방문한 20세에서 80세 사이 환자를 대상으로 진행하였다. 한편 위중한 내과적 또는 신경과적 질환이 있는 환자(뇌졸중, 만성폐쇄폐질환, 천식, 암, 허혈성 심장질환, 심부전 등), 항혈소판제, 항혈전제, 피임약 또는 수면제를 복용하는 환자 그리고 연구에 동의하지 않은 환자는 연구에서 제외되었다.

2. 설문 및 검사

면담을 통해 환자의 키와 몸무게, 과거 병력, 약물력, 최근 감염력 등이 확인되었고 수면 문제를 측정하기 위해 피츠버그 수면질척도(Pittsburgh sleep quality index, PSQI), 불면증척도(Insomnia severity index, ISI), 엡워스수면척도(Epworth sleepiness scale, ESS), 스탠포드 수면지수(Stanford sleepiness scale, SSS) 그리고 베를린

설문지(Berlin questionnaire)가 작성되었다. 환자의 우울 여부를 확인하기 위해 벡우울척도(Beck' s depression inventory, BDI)설문지를 사용하였다.

환자의 수면문제를 객관적으로 확인하기 위하여 수면다원검사를 시행하였다. 수면다원검사는 표준화된 방법과 기기운영지침에 따라 시행하였고 뇌파전극은 C3/A2, C4/A1, O1/A2 그리고 O2/A1에, 안전도 전극은 외안각(outer canthus) 외측 상하방에, 턱근전도 전극은 하악근(submentalis muscle)에 그리고 다리근전도 전극은 양쪽 전경골근(anterior tibialis muscle)에 부착하였다. 그 외 심전도, 코골음, 가슴-배 호흡운동, 혈중산소포화도, 호흡기류 그리고 몸의 위치 등 수면시 신체에 나타나는 여러 변화를 측정하기 위한 기기들을 환자에 부착하였다. 수면다원검사는 야간에 시작하여 아침까지 시행되었고 각성과 수면을 구분하고 수면의 질과 깊이를 측정하였으며, 수면 중 발생하는 다양한 신체활동을 함께 조사하였다. 수면다원검사 2주전부터 환자는 술과 카페인을 복용을 하지 않도록 하였다. 모든 수면다원검사는 서울대학교 보라매병원 신경과 수면센터에서 숙련된 수면기사가 시행하였다. 무호흡은 수면 중 10초이상의 시간 동안 평소 호흡기류의 90% 이상의 감소로 정의하였고 저호흡은

10초이상의 시간 동안 평소 호흡기류의 30% 이상의 감소와 함께 산소포화도가 4%이상 감소함으로 정의하였다. 한 시간 동안 무호흡 및 저호흡이 일어나는 횟수인 AHI와²² 1시간 동안 각성이 일어나는 횟수인 각성지수(arousal index, AI)를 기록하였다. 또한 수면 중 시시각각 변하는 산소포화도 수치 및 수면 중 최저 산소포화도 수치도 함께 기록하였다.

혈액검사는 수면다원검사가 이루어진 다음날 오전 8시에서 9시 사이에 시행되었고 hematocrit, red blood cell count(RBC), white blood cell count(WBC)가 포함된 complete blood count(CBC)와 fibrinogen, D-dimer, CRP 그리고 erythrocyte sedimentation rate(ESR)를 측정하였다. 정상적인 혈액 수치의 일중변동을 고려 하여 거의 같은 시간에 채혈을 하였다. 모든 혈액 검사는 자동화기기를 이용하였고 CBC와 ESR 측정은 Sysmex SN 9000과 VES cube를, fibrinogen과 D-dimer 측정은 ACLTOP 700을, 그리고 CRP 측정은 Toshiba 200FRP를 이용하였다.

수면 및 기분상태와 관련되어 피츠버그 수면질척도, 불면증척도, 엡워스수면척도, 스탠포드 수면지수, 베를린 설문지 그리고 백우울척도 설문지가 작성되었다. 피츠버그 수면질척도는 지난 한 달 동안 수면의 질을 평가하기 위한 자가기입식

설문지로서 5점 이하인 군은 만족스러운 수면군 그리고 6점 이상인 군은 불만족스러운 수면군으로 분류하였다. 불면증척도 경우, 점수가 15점 이상 시 임상적 불면증군으로 분류하였다. 애플워치수면척도는 10점이 넘으면 과도한 주간 졸음이 있다고 판단하였으며 베를린 설문지는 3개의 카테고리 중 2개 이상에서 양성을 보이면 OSA의 고위험군으로 판정하였다. 스탠포드 수면지수는 점수가 높을수록 불만족스러운 수면이 있다고 판정하였고 백우울척도는 우울정도를 보는 척도로 10점이상에서 기분이 우울한 상태라고 판정하였다.

3. 통계처리

본 연구에서는 생체표지자와 관련된 선행 연구를 바탕으로 OSA 환자에서 정상인에 비해 hematocrit 수치가 0.03(3%) 차이로 높을 것이라 가정하였다.⁸ 이 차이를 바탕으로 유의수준 0.05 그리고 검정력 80%로 연구대상자 수를 계산하였고 총 60명의 환자가 연구에 필요하였다. 연구에 참여한 모든 환자의 인구통계학적 특성, 설문지를 통한 수면 및 기분상태, 수면다원검사 그리고 혈액검사 결과를 확인하였다. 한편 베를린 설문지를 통해 진단된 OSA의 고위험 환자들이 수면다원검사를 통해 얼마나 많이

OSA로 진단 되는지 설문지의 민감도와 특이도를 계산하였다.

OSA의 중증도에 따라 변하는 생체표지자를 찾기 위해 환자를 AHI에 따라 3개의 환자군으로 나누었다. AHI 15미만인 환자는 경증 환자군(mild group)으로, AHI 15이상 30미만인 환자는 중등증 환자군(moderate group)으로 그리고 AHI 30이상인 환자는 중증 환자군(severe group)으로 정의하였다. 각 환자군의 인구통계학적 특성, 수면다원검사 결과 그리고 혈액검사 결과를 비교 하였고 변수의 성질에 따라 Mann-Whitney, one-way analysis of variance(ANNOVA) 그리고 Pearson chi-square test 통계방법을 사용하였다. 사후검정으로는 Bonferroni' s method를 사용하였다. 생체표지자는 OSA뿐만 아니라 다른 변수에도 영향을 받을 수 있기 때문에 결과에서 확인된 생체표지자에 대한 공변량을 보정하기 위해 analysis of covariance(ANCOVA) 통계방법을 사용하였다. 변수의 정규성을 확보하기 위해 필요 시 변수를 로그변환(log transformation)하였다.

성별이 생체표지자와 OSA의 중요한 변수임을 고려하여 환자를 성별로 나누어 독립적인 소집단 분석(subgroup analysis)을 시행하였다. 각 성별에서 환자를 AHI에 따라 3개의 환자군으로 나누어 인구통계학적 특성, 수면다원검사 결과 그리고 혈액검사

결과를 비교하였고 이때 나타나는 생체표지자가 성별에 따라 다른지 확인하였다. 변수의 성질에 따라 Mann-Whitney, Student t-test, one-way ANNOVA 그리고 Pearson chi-square test를 시행하였고 사후검정으로는 Bonferroni' s method를 이용하였다. 생체표지자에 대한 공변량을 보정하기 위해 ANCOVA 통계방법을 사용하였다. 한편 생체표지자와 수면다원검사의 중요한 지표들(AHI, AI 그리고 수면 중 최저 산소포화도 수치)의 관계를 분석하기 위해 linear regression analysis를 시행하였다. 모든 통계 분석은 SPSS 18(SPSS Inc, Chicago, Illinois)을 이용하였고 p -value 0.05 미만을 통계적으로 유의 하다고 정의하였다.

결과

연구에 참여한 환자는 총 61명으로 모두 아시아인이었다. 전체 환자 중 34명이 남성이었고 27명이 여성이었다(Table 1). 수면과 관련된 설문 결과 불면증척도는 평균 13.25점(SD 7.48), 베를린 설문지는 평균 2점(SD 0.52), 스탠포드 수면지수는 평균 2.93점(SD 1.25) 그리고 엡워스수면척도는 평균 7.48점(SD 4.75)이었다. 베를린 설문지 결과 총 53명이 2개이상의 카테고리에서 양성으로 보여 OSA 고위험군으로 판단되었고 그 중 35명이 수면다원검사를 통해 OSA로 진단되었다. 계산된 민감도와 특이도는 각각 0.87과 0.85이었으며 이 결과는 선행연구 결과와 유사하였다.²³

수면다원검사를 통해 총 40명이 OSA(AHI>5)로 진단되었다. 중증도에 따라 나눈 3개의 환자군 간의 인구통계학적 특성을 비교해 보았고 중증 환자군에서 경증 환자군에 비해 연령이 높았으며(p -value 0.03) 중증 환자군에서 경증 환자군과(p -value 0.003) 중등증 환자군에 비해 체질량지수(body mass index, BMI)가 높았다(p -value 0.02). 그 외 다른 항목에서 군 간의 차이는 없었다(Table 2). 혈액 검사에서 RBC, hemoglobin 그리고

hematocrit의 수치에서 차이가 있었는데 그 중 hematocrit의 수치는 중증 환자군에서 경증 및 중등증 환자군에 비해 통계적으로 유의하게 증가되어 있었다(Fig 1.). 그 외 다른 검사 항목에서는 군 간 차이는 없었다(Table 3). Hematocrit에 영향을 준다고 알려진 고혈압,²⁴ 당뇨,²⁵ 흡연²⁶과 함께 군 간 차이를 보인 연령과 체질량지수를 공변량으로 ANCOVA를 시행하였고 hematocrit과 군 간의 통계적 유의성은 유지되었다(p -value 0.02).

성별에 따른 소집단 분석에 앞서 성별간 인구통계학적 특성, 수면다원검사 결과 그리고 혈액검사 결과를 비교해 보았고 혈액검사 결과 통계적으로 유의하게 여성에서 남성에 비해 RBC, hemoglobin, hematocrit의 수치가 낮았으며 반대로 D-dimer 및 ESR의 수치는 남성에 비해 높았다(Table 4).

남성에 대한 소집단 분석에서 중등증 환자군에서 경증 환자군에 비해 연령이 높았고(p -value 0.02) 중증 환자군에서 경증 환자군에 비해 체질량지수가 높았다(p -value 0.01). 그 외 다른 항목에서 군 간의 차이가 없었다(Table 5). 혈액 검사 결과 중증 환자군에서 경증 환자군에 비해 WBC의 혈중 수치가 높았으며(p -value 0.04) 중증 환자군에서 경증 환자군(p -value 0.03) 및 중등도 환자군(p -value 0.02)에 비해 hematocrit의 혈중

수치가 높았다(Fig 2.). 그 외 검사항목에서 군 간 차이는 없었다(Table 6). Hematocrit에 영향을 줄 수 있는 연령, 체질량지수, 고혈압, 당뇨 그리고 흡연을 보정하였고 hematocrit의 군 간 유의성은 유지되었으나(p -value 0.04) WBC의 군 간 유의성은 사라졌다(p -value 0.15).

여성에 대한 소집단 분석에서 중증 환자군(AHI ≥ 30)에 해당하는 환자가 없었다. 그러므로 2개의 환자군의 인구통계학적 특성을 비교해 보았고 군 간의 차이가 없었다(Table 7). 혈액 검사 결과 중등증 환자군에서 경증 환자군에 비해 D-dimer의 혈중 수치가 증가되어 있었다(Fig 3.). 그 외 검사 항목에서 차이는 없었다(Table 8). 종속변수인 D-dimer를 정규화 하기 위해 로그변환을 하였고 공변량인 체질량지수, 고혈압 그리고 당뇨를 ANCOVA를 통해 보정하였고 D-dimer의 군 간 유의성은 유지되었다(p -value 0.04).

생체표지자와 수면다원검사의 중요한 지표인 AHI, AI 그리고 수면 중 최저 산소포화도 수치의 linear regression analysis를 시행하였고, 남성의 경우 hematocrit 수치는 수면 중 최저 산소포화도 수치와 통계적으로 유의한 음의 관계를 보였다(Fig 4-A.). 그러나 hematocrit의 혈중 수치와 AHI(p -

value 0.074) 그리고 AI(p -value 0.085)는 통계적으로 유의한 관계를 보이지 않았다. WBC 수치도 수면 중 최저 산소포화도 수치와 음의 관계를 보였으나(Fig 4-B.) AHI(p -value 0.15)와 AI(p -value 0.05)와는 통계적 유의한 관계를 보이지 않았다.

여성의 경우 D-dimer 수치는 AHI 그리고 AI와 각각 유의한 양의 관계를 보였고 수면 중 최저 산소포화도 수치와는 음의 관계를 보였다(Fig 5.).

고찰

생체표지자란 특정 질병의 발생 또는 발생 위험성을 나타내는 지표이며 더 넓은 의미로는 질병의 생물학적 상태 또는 치료에 대한 반응을 객관적으로 나타내는 지표를 뜻한다.²⁷ OSA의 경우 병의 진단보다는 OSA 중증도에 따른 신체변화 그리고 OSA 환자에서 발생할 수 있는 합병증의 위험을 나타내는 지표가 중요하다. 본 연구에서 남성에서는 hematocrit이 그리고 여성에서는 D-dimer가 OSA의 중증도를 잘 반영하였다. 한편 hematocrit 및 D-dimer의 혈중 수치가 심뇌혈관질환의 발생률과 연관되어 있는 만큼^{9,11} 두 생체지표들이 OSA환자에서 합병증을 예측하는데 유용한 가치가 있을 것이라 생각한다. 그리고 hematocrit과 D-dimer는 OSA의 병태생리와도 밀접한 관계가 있어 두 생체지표들이 OSA에 대한 생체표지자로서의 역할을 할 수 있을 것이라 생각한다.

Hematocrit의 경우 남성에서 연령, 체질량지수, 고혈압, 당뇨 그리고 흡연 유무와 상관없이 독립적으로 OSA의 중증도를 반영하였으며 이 결과는 이전 연구들에서도 보여진바 있다. OSA의 지표인 호흡장애지수(respiratory disturbance index, RDI)가

30이상인 환자군에서 hematocrit 수치가 정상인에 비해 증가되어 있었고⁸ 수면 중 낮은 산소수치가 hematocrit 수치와 통계적으로 유의한 관계를 보인 연구가 있었다.²⁸ 한편 한 연구에서는 OSA 환자들을 지속적 양압환기(continuous positive airway pressure, CPAP)로 치료 후 hematocrit 수치가 감소함을 보여 OSA가 hematocrit의 혈중 수치를 증가시키는 원인임을 보인 바 있다.^{29, 30} 이를 설명하는 기전으로는 OSA 환자에서 반복되는 저산소상태가 적혈구생성인자(erythropoietin)를 통해 적혈구생성을 촉진하여 hematocrit 수치를 증가시킬 수 있으며³¹ OSA 환자에서 나타나는 교감신경의 향진이 심방나트륨이노펩티드(atrial natriuretic peptide, ANP) 분비를 촉진하여 혈장 용적을 감소시켜 탈수에 의한 혈액농축(hemoconcentration)이 hematocrit의 농도를 증가시킬 수 있다.³² 본 연구에서는 탈수를 시사하는 다른 혈액의 이상 소견은 없었으며 회귀분석 결과 hematocrit 수치가 수면 중 최저 산소포화도 수치와 강한 음의 관계를 보여 수면 중 발생하는 저산소상태가 OSA와 hematocrit의 관계를 설명하는 중요한 인자라고 생각한다. 한편 본 연구에서 여성의 경우 hematocrit 수치가 OSA의 중증도를 반영하지 않았다. 이전 연구에서는 OSA가 있는 여성을 대상으로 수면 중 저산소상태가 더 오래 지속된

환자들에서 저산소상태가 없던 정상군에 비해 hematocrit 수치가 증가됨을 보인바 있다.²⁸ 그러나 이전 연구에서 두 군 간의 hematocrit 수치의 차이는 미미하였고 이전 연구에 비해 본 연구에서 여성의 OSA의 중증도가 더 경미한 차이점이 있었다. 한편 여성은 남성에 비해 생리적으로 hematocrit 수치가 낮게 유지되는 경향이 있다.²¹ 성별 차이의 원인은 아직 밝혀지지 않았으나 폐경전후의 여성을 비교하면 hematocrit 수치의 차이가 없어 성호르몬 이외의 원인이 있다고 생각되며³³ 일부 연구들은 남성과 여성의 적혈구생성인자 및 적혈구생성인자 수용체(erythropoietin receptor)의 유전자 차이가 hematocrit의 성별 차이의 원인이 될 수 있음을 보인바 있다.^{34, 35} 그러므로 여성에서 낮게 유지되는 hematocrit 수치와 남성에 비해 상대적으로 경미한 OSA가 여성에서 hematocrit이 OSA의 중증도를 반영하지 못한 이유라고 생각된다.

반면 D-dimer는 여성에서 체질량지수, 고혈압 그리고 당뇨의 유무와 상관없이 독립적으로 OSA의 심한 정도를 반영하였다. 회귀분석에서도 D-dimer 수치는 AHI 그리고 AI와 강한 양의 관계 그리고 수면 중 최저 산소포화도 수치와 강한 음의 관계를 보였다. 가능한 기전으로는 OSA에서 발생하는 저산소 상태

및 교감신경의 항진이 응고인자를 촉진하여 D-dimer 수치를 증가시킬 수 있다.⁷ D-dimer의 경우 이전 연구들에서 일관적이지 않은 결과를 보였는데 한 연구에서는 수면 중 저산소 정도가 증가할수록 D-dimer 수치가 증가함을 보인 반면⁷ 다른 연구에서는 수면 중 저 산소 정도와 D-dimer의 연관성이 보이지 않았다.³⁶ 두 연구에서 여성의 비율이 각각 전체의 40% 그리고 20%로 차이가 있었는데 연구간의 여성의 비율의 차이가 결과에 영향을 주었을 가능성이 있다. 근거로 본 연구에서 남성의 경우 D-dimer 수치가 OSA의 중증도를 반영하지 않았다. 남성의 경우 여성에 비해 상대적으로 D-dimer가 낮게 유지되는 경향이 있는데 원인은 아직 밝혀지지 않았다.³⁷ 그러므로 생리적으로 남성에서 낮게 유지되는 D-dimer 수치가 남성에서 D-dimer가 OSA의 중증도를 반영하지 못한 이유라고 생각된다.

한편 이전 연구에서 OSA 환자에서 의미 있게 증가하였던 CRP와 fibrinogen은 본 연구에서 차이를 보이지 않았다.^{4, 38} 본 연구와 이전 연구들과의 차이점은 이전 연구들에서 환자들의 체질량지수가 28에서 32로 높았던 반면 본 연구의 환자의 평균 체질량지수는 22.7(SD 3.7)로 낮았다. 체질량지수가 생체표지자에 큰 영향을 준다고 알려진 만큼⁴ 연구간의 체질량지수 정도의 차이가

결과에 영향을 주었을 가능성이 있다. 한편 OSA 환자 중 아시아인의 체질량지수가 다른 인종에 비해 상대적으로 낮다고 알려진 만큼³⁹ 본 연구가 OSA가 있는 아시아인의 특성을 더 잘 반영한다고 생각한다.

본 연구의 한계점은 대상 환자를 선출하는 과정에서 내과적 또는 신경과적으로 위중한 질환이 있는 환자를 연구에서 제외하였던 점이다. 이는 본 연구의 환자들이 전체 OSA 환자를 대표하지 못할 수 있음을 뜻한다. 하지만 위중한 질환이 있는 환자는 동반 질환 자체가 생체표지자에 영향을 줄 수 있을 뿐 아니라 추후 OSA를 치료함에 따라 얻을 수 있는 효과가 동반 질환에 의해 뚜렷해 지지 않을 가능성이 있어 본 연구에서 궁극적으로 확인하고자 하는 인구집단이 아닐 가능성이 높다.

결론적으로 본 연구는 남성에서는 hematocrit이, 여성에서는 D-dimer가 OSA에 대한 생체표지자로서의 역할을 할 수 있음을 보였다. 그러나 OSA의 치료에 대한 반응과 정확한 인과관계를 밝혀 내기 위해서는 후속 연구를 통해 OSA 환자들을 치료한 후 남성에서는 hematocrit 수치가, 그리고 여성에서는 D-dimer 수치가 감소하는지 확인이 필요하다고 생각한다.

Table1. Baseline characteristics, laboratory results and PGS findings of the study population

| Demographics* | Study population (n=61) |
|------------------------------------|-------------------------|
| Age | 53.66 (9.94) |
| Male | 34 (55%) |
| BMI | 22.70 (3.60) |
| HTN | 14 (23%) |
| DM | 6 (10%) |
| Alcohol † | 25 (40%) |
| Smoking † † | 11 (18%) |
| Questionnaires | |
| Insomnia severity index | 13.25 (7.48) |
| Berlin questionnaire | 2 (0.52) |
| Stanford sleepiness scale | 2.93 (1.25) |
| Epworth sleepiness scale | 7.48 (4.75) |
| Beck' s depression inventory score | 8.39 (5.88) |
| Lab findings | |
| WBC (10 ³ /ul) | 5.99 (1.67) |
| RBC (10 ⁶ /ul) | 4.65 (0.51) |
| Hb (g/dL) | 14.32 (1.46) |
| Hct (%) | 42.27 (3.85) |

| | |
|------------------------------|----------------|
| PLT ($10^3/\mu\text{l}$) | 242.11 (47.72) |
| Fibrinogen (mg/dL) | 272.05 (52.73) |
| D-dimer ($\mu\text{g/mL}$) | 0.42 (0.61) |
| CRP (mg/dL) | 0.11 (0.22) |
| ESR (mm/hr) | 8.69 (6.8) |
| PSG parameters | |
| AI (/hr) | 21.54 (13.09) |
| RDI (/hr) | 14.04 (16.58) |
| AHI (/hr) | 13.71 (16.13) |

*Representative values are expressed as mean (SD) or number (%) as appropriate.

† History of alcohol consumption was defined by drinking more than 2 glass of alcohol (soju) per day.

† † History of smoking was positive if he or she was a current smoker or an ex-smoker of recent 5 years.

Abbreviations: BMI, body mass index; HTN, hypertension; DM, diabetic mellitus; RBC, red blood cell; Hct, hematocrit; PLT, platelet; WBC, white blood cell; CRP, c-reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate; Hb, hemoglobin; AHI, apnea hypopnea index; RDI, respiratory disturbance index; AI, arousal index

Table2. Baseline characteristics of mild, moderate and severe OSA groups.

| Demographics* | Mild OSA (n=41) | Moderate OSA (n=15) | Severe OSA (n=5) | <i>P</i> -value † |
|----------------|---------------------|---------------------|---------------------|-------------------|
| Age | 51.29 (10.57) | 58.73 (5.58) | 57.80 (8.92) | 0.02 |
| Male | 21 (51.2%) | 8 (53.3%) | 5 (100%) | 0.141 |
| BMI (IQR) | 21.60 (20.76–23.13) | 22.47 (18.97–25.76) | 26.54 (23.05–32.89) | 0.023 |
| HTN | 7 (17.1%) | 4 (26.7%) | 3 (60%) | 0.087 |
| DM | 3 (7.3%) | 1 (6.7%) | 2 (40%) | 0.099 |
| Alcohol | 14 (34.1%) | 6 (40%) | 5 (100%) | 0.017 |
| Smoking | 7 (17.1%) | 2 (13.3%) | 2 (40%) | 0.356 |
| PSG parameters | | | | |
| AHI | 5.28 (4.38) | 22.25 (5.12) | 57.22 (15.92) | <0.001 |
| RDI | 5.28 (4.38) | 23.58 (7.97) | 57.22 (15.92) | <0.001 |
| AI | 15.62 (6.58) | 26.96 (6.44) | 53.83 (14.85) | <0.001 |

| | | | | |
|--|--------------|------------|------------------|--------|
| Number of desaturation event (IQR) | 0 (0–2) | 13 (1–35) | 104 (90.5–429.5) | <0.001 |
| † † | | | | |
| Lowest O ₂ saturation (IQR) | 90 (86–92.5) | 81 (78–85) | 77 (60.5–82) | <0.001 |

*Representative values are expressed as median (IQR), mean (SD) or number (%) as appropriate.

† *P* values were obtained using Mann–Whitney, one–way ANNOVA or Pearson chi–square test as appropriate.

† † Desaturation was defined by number of oxygen desaturation below 90%

Table 3. Laboratory results of mild, moderate and severe OSA groups.

| Lab findings* | Mild OSA (n=41) | Moderate OSA (n=15) | Severe OSA (n=5) | <i>P</i> -value |
|------------------|---------------------|------------------------|----------------------|-----------------|
| WBC | 5.97 (1.54) | 5.50 (0.95) | 7.72 (3.2) | 0.22 |
| RBC | 4.60 (0.37) | 4.57 (0.72) | 5.34 (0.31) | 0.006 |
| Hb | 14.16 (1.1) | 14.11 (1.98) | 16.28 (0.93) | 0.006 |
| Hct | 41.96 (2.70) | 41.51 (5.65) | 47.12 (2.25) | 0.01 |
| PLT | 243.05 (47.25) | 234.80 (55.20) | 256.4 (26.50) | 0.672 |
| Fibrinogen (IQR) | 252.8 (235.2–291.9) | 268.4 (243.7–319.5) | 282.2 (204.65–345.6) | 0.627 |
| D-dimer (IQR) | 0.23 (0.19–0.34) | 0.27 (0.21–0.67) | 0.19 (0.19–0.33) | 0.132 |
| CRP (IQR) | 0.04 (0.02–0.08) | 0.04 (0.02–0.09) | 0.09 (0.05–0.21) | 0.185 |
| ESR (IQR) | 8 (3–11) | 7 (3–11) | 12 (2–20) | 0.857 |

*Representative values are expressed as mean (SD) or median (IQR)

† P values were obtained using Mann–Whitney or one–way ANNOVA as appropriate. Bonferroni post–hoc was done.

Table 4. Baseline characteristics and laboratory results of gender groups

| Demographics* | Male (n=34) | Female (n=27) | <i>P</i> -value † |
|---------------|----------------|----------------|-------------------|
| Age | 51.82 (11.66) | 55.96 (6.75) | 0.88 |
| BMI | 23.53 (3.80) | 21.66 (3.35) | 0.05 |
| HTN | 8 (23.5%) | 6 (22.2%) | 0.90 |
| DM | 4 (11.8%) | 2 (7.4%) | 0.68 |
| Alcohol | 20 (58.8%) | 5 (18.5%) | 0.01 |
| Smoking | 11 (32.4%) | 0 (0%) | 0.01 |
| PSG | | | |
| parameters | | | |
| AHI | 17.51 (19.56) | 8.92 (8.50) | 0.04 |
| RDI | 17.51 (19.56) | 9.66 (10.64) | 0.06 |
| AI | 25.17 (15.14) | 16.97 (8.12) | 0.01 |
| Lab findings* | | | |
| WBC | 6.36 (1.96) | 5.54 (1.08) | 0.06 |
| RBC | 4.91 (0.51) | 4.32 (0.26) | <0.01 |
| Hb | 15.18 (1.28) | 13.23 (0.78) | <0.01 |
| Hct | 44.19 (3.73) | 39.85 (2.40) | <0.01 |
| PLT | 231.59 (48.57) | 255.37 (43.97) | 0.05 |
| Fibrinogen | 262.81 (52.63) | 283.68 (51.47) | 0.13 |

| | | | |
|---------|-------------|---------------|------|
| D-dimer | 0.28 (0.15) | 0.59 (0.88) | 0.05 |
| CRP | 0.14 (0.28) | 0.05 (0.04) | 0.08 |
| ESR | 7.03 (5.67) | 10.78 (7.607) | 0.03 |

*Representative values are expressed as mean (SD) or number (%) as appropriate.

† *P* values were obtained using Student *t*-test or Pearson chi-square test as appropriate.

Table 5. Baseline characteristics of mild, moderate and severe OSA groups in males

| Demographics* | Mild OSA (n=21) | Moderate OSA (n=8) | Severe OSA (n=5) | <i>P</i> -value † |
|---------------|--------------------|---------------------|---------------------|-------------------|
| Age | 47.81 (12.06) | 58.63 (7.28) | 57.8 (8.92) | 0.03 |
| BMI (IQR) | 21.6 (20.78–22.85) | 23.52 (21.89–25.6) | 26.54 (23.05–32.89) | 0.011 |
| HTN | 4 (19%) | 1 (12.5%) | 3 (60%) | 0.149 |
| DM | 2 (9.5%) | 0 (0%) | 2 (40%) | 0.127 |
| Alcohol | 11 (52.4%) | 4 (50%) | 5 (100%) | 0.135 |
| Smoking | 7 (33.3%) | 2 (25%) | 2 (40%) | 1.00 |
| PSG | | | | |
| parameters | | | | |
| AHI | 5.8 (4.37) | 23.45 (5.19) | 57.22 (15.92) | <0.001 |
| RDI | 5.8 (4.37) | 23.45 (5.19) | 57.22 (15.92) | <0.001 |
| AI (IQR) | 19.1 (11.3–22.35) | 26.05 (22.47–35.65) | 50.2 (43.8–65.7) | <0.001 |

| | | | | |
|-------------------------------------|--------------|-----------------|------------------|--------|
| Number of desaturation events (IQR) | 0 (0–1.5) | 12 (2.25–22.75) | 104 (90.5–429.5) | <0.001 |
| † † | | | | |
| Lowest O ₂ saturation | 89.71 (3.78) | 83.13 (6.35) | 72.4 (11.8) | 0.014 |

*Representative values are expressed as median (IQR), mean (SD) or number (%) as appropriate.

† *P* values were obtained using Mann–Whitney, one–way ANNOVA or Pearson chi–square test as appropriate.

† † Desaturation was defined by number of oxygen desaturation below 90%

Table 6. Laboratory results of mild, moderate and severe OSA groups in males

| Lab findings* | Mild OSA (n=21) | Moderate OSA (n=8) | Severe OSA (n=5) | <i>P</i> -value |
|------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------|-----------------|
| WBC | 5.06 (0.86) | 6.52 (1.69) | 7.72 (3.20) | 0.04 |
| RBC | 4.81 (0.34) | 4.9 (0.82) | 5.34 (0.31) | 0.123 |
| Hb (IQR) | 14.3 (13.8–16.6) | 14.9 (14.2–15.8) | 16.6 (15.3–17.1) | 0.073 |
| Hct | 42.08 (2.82) | 43.62 (2.34) | 47.12 (2.25) | 0.04 |
| PLT | 204.88 (40.76) | 235.86 (52.07) | 256.40 (26.50) | 0.143 |
| Fibrinogen (IQR) | 246.7 (227.25–270.65) | 262.2 (224.25–310.17) | 282.2 (204.6–345.6) | 0.806 |
| D-dimer (IQR) | 0.19 (0.19–0.32) | 0.22 (0.19–0.56) | 0.19 (0.19–0.33) | 0.724 |
| CRP (IQR) | 0.03 (0.02–0.12) | 0.04 (0.02–0.1) | 0.09 (0.05–0.21) | 0.139 |
| ESR | 6.00 (3.66) | 6.43 (4.95) | 11.20 (9.68) | 0.561 |

*Representative values are expressed as mean (SD) or median (IQR)

† P values were obtained using Mann–Whitney or one–way ANNOVA as appropriate. Bonferroni post–hoc was done.

Table 7. Baseline characteristics of mild and moderate OSA groups in females

| Demographics* | Mild OSA (n=20) | Moderate OSA (n=7) | <i>P</i> -value † |
|---|---------------------|-----------------------|-------------------|
| Age | 54.95 (7.40) | 58.86 (3.28) | 0.193 |
| BMI (| 21.64 (2.47) | 21.73 (5.40) | 0.967 |
| HTN | 3 (15%) | 3 (42.9%) | 0.29 |
| DM | 1 (5%) | 1 (14.3%) | 0.459 |
| Alcohol | 3 (15%) | 2 (28.6%) | 0.58 |
| Smoking | 0 (0%) | 0 (0%) | |
| PSG | | | |
| parameters | | | |
| AHI | 4.74 (4.44) | 20.88 (5.06) | <0.001 |
| RDI | 4.74 (4.44) | 20.88 (5.06) | 0.003 |
| AI | 14.03 (6.44) | 25.37 (6.61) | 0.001 |
| Number of desaturation events (IQR) | 0.5 (84.5– 92.7) | 17 (1–65) | 0.015 |
| † † | | | |
| Lowest O ₂ saturation | 87.85 (5.60) | 80.14 (5.98) | 0.005 |

*Representative values are expressed as median (IQR), mean

(SD) or number (%) as appropriate.

† *P* values were obtained using Mann–Whitney, Student *t*–test or Pearson chi–square test as appropriate.

† † Desaturation was defined by number of oxygen desaturation below 90%

Table 8. Laboratory results of mild and moderate OSA groups in females

| Lab findings* | Mild OSA (n=20) | Moderate OSA (n=7) | <i>P</i> -value |
|------------------|----------------------|-----------------------|-----------------|
| WBC | 5.38 (1.13) | 5.99 (0.83) | 0.208 |
| RBC (IQR) | 4.3 (4.19–4.54) | 4.17 (4.08–4.5) | 0.097 |
| Hb | 13.35 (0.59) | 12.9 (1.17) | 0.36 |
| Hct | 40.21 (1.83) | 38.85 (3.58) | 0.37 |
| PLT | 250.6 (41.58) | 269 (51.11) | 0.35 |
| Fibrinogen | 281.45 (56.57) | 290.07 (35.80) | 0.71 |
| D-dimer (IQR) | 0.23 (0.19– 0.36) | 0.4 (0.27–2.91) | 0.036 |
| CRP | 0.05 (0.03– 0.07) | 0.07 (0.02–0.09) | 0.503 |
| ESR (IQR) | 8.5 (5.25– 17.75) | 10 (4–14) | 0.934 |

*Representative values are expressed as median (IQR) or mean (SD)

† *P* values were obtained using Mann–Whitney or Student *t*-test.

Fig 1. Plasma hematocrits of mild, moderate and severe OSA groups.

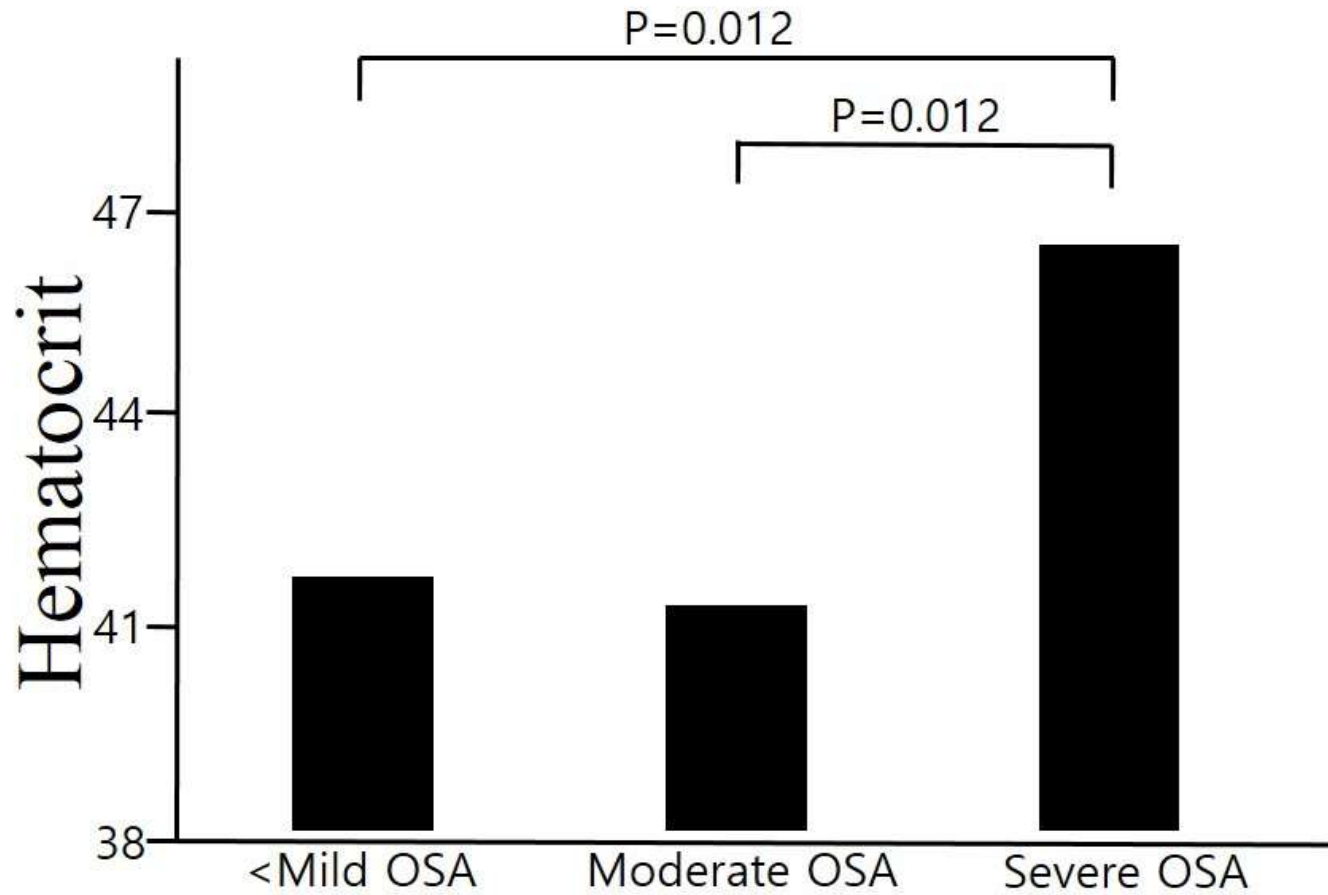


Fig 2. Plasma hematocrits (A) and WBCs (B) of mild, moderate and severe OSA groups in males

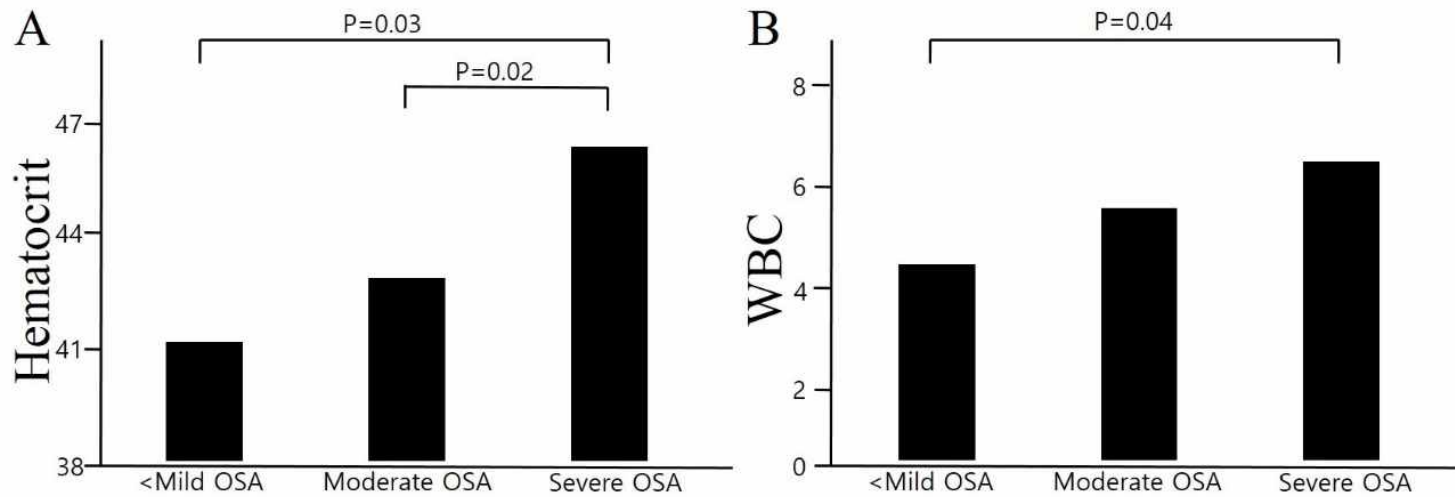


Fig 3. Plasma D-dimers of mild and moderate OSA groups in females

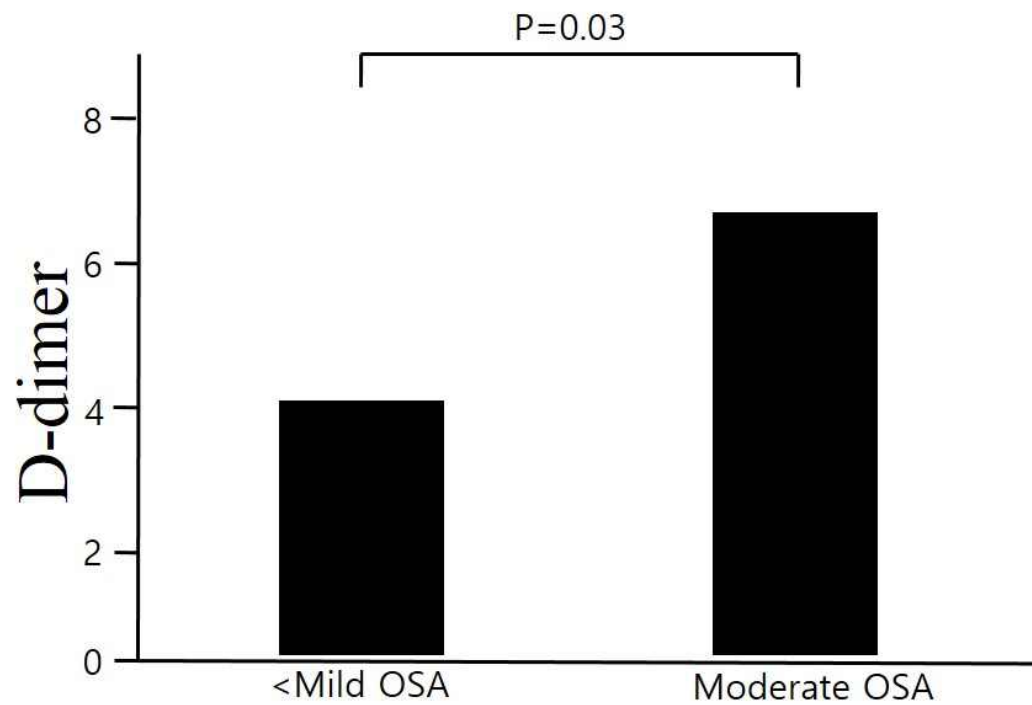


Fig 4. Correlation between nocturnal lowest oxygen saturation and plasma hematocrit (A) and WBC (B) in males

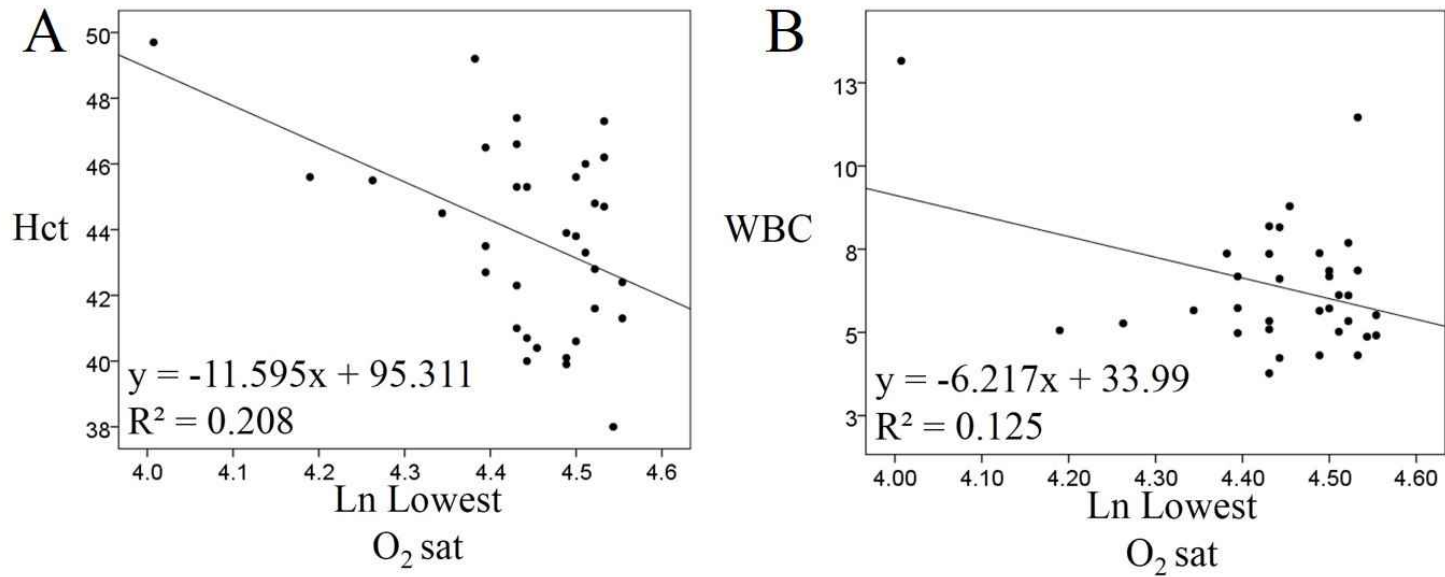
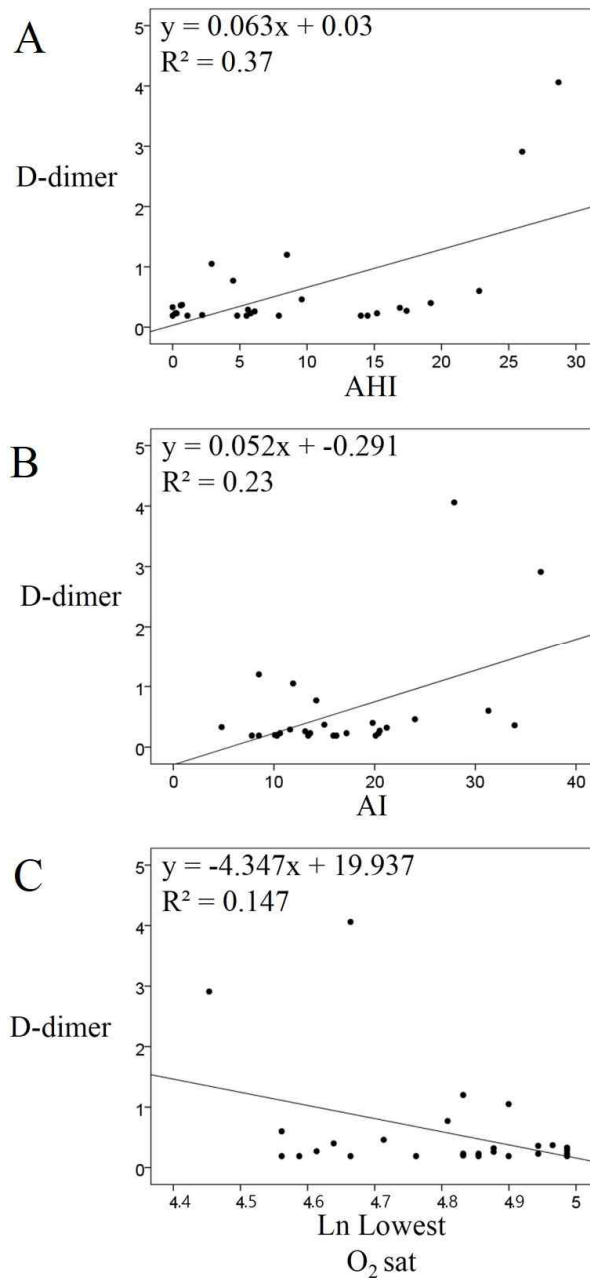


Fig 5. Correlation between plasma D-dimer and severity of OSA as expressed as (A) AHI, (B) AI and (C) nocturnal lowest oxygen saturation in females



참고 문헌

1. Ferini-Strambi L, Fantini M, Castronovo C. Epidemiology of obstructive sleep apnea syndrome. *Minerva medica*. 2004;95:187-202.
2. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *Jama*. 2000;283:1829-1836.
3. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *Journal of Clinical Investigation*. 1995;96:1897.
4. Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P, Wolk R, Kara T, Accurso V, et al. Elevated c-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2002;105:2462-2464.
5. Toraldo DM, Peverini F, De Benedetto M, De Nuccio F. Obstructive sleep apnea syndrome: Blood viscosity, blood coagulation abnormalities, and early atherosclerosis. *Lung*. 2013;191:1-7.

6. Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, Oda N, Minoguchi H, Yoshino G, et al. Elevated levels of c-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation*. 2003;107:1129–1134.
7. Shitrit D, Peled N, Shitrit A, Meidan S, Bendayan D, Sahar G, et al. An association between oxygen desaturation and d-dimer in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Thromb Haemost*. 2005;94:544.
8. Choi JB, Loredó JS, Norman D, Mills PJ, Ancoli-Israel S, Ziegler MG, et al. Does obstructive sleep apnea increase hematocrit? *Sleep and Breathing*. 2006;10:155–160.
9. Gagnon DR, Zhang T-J, Brand FN, Kannel WB. Hematocrit and the risk of cardiovascular disease—the framingham study: A 34-year follow-up. *American heart journal*. 1994;127:674–682.
10. Rost NS, Wolf PA, Kase CS, Kelly-Hayes M, Silbershatz H, Massaro JM, et al. Plasma concentration of c-reactive

protein and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack the framingham study. *Stroke*. 2001;32:2575–2579.

11. Lowe G. Fibrin d–dimer and cardiovascular risk. *Seminars in vascular medicine*. 2005;5:387–398.
12. Montesi SB, Bajwa EK, Malhotra A. Biomarkers of sleep apnea. *Chest*. 2012;142:239–245.
13. Krobot K, Hense HW, Cremer P, Eberle E, Keil U. Determinants of plasma fibrinogen: Relation to body weight, waist–to–hip ratio, smoking, alcohol, age, and sex. Results from the second monica augsburg survey 1989–1990. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 1992;12:780–788.
14. O'Connor C, Thornley KS, Hanly PJ. Gender differences in the polysomnographic features of obstructive sleep apnea. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2000;161:1465–1472.
15. Young T. Analytic epidemiology studies of sleep disordered breathing—what explains the gender

difference in sleep disordered breathing? *Sleep*.

1993;16:S1.

16. Pillar G, Malhotra A, Fogel R, Beauregard JE, Schnall R, White DP. Airway mechanics and ventilation in response to resistive loading during sleep: Influence of gender. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2000;162:1627–1632.
17. Whittle AT, Marshall I, Mortimore IL, Wraith PK, Sellar RJ, Douglas NJ. Neck soft tissue and fat distribution: Comparison between normal men and women by magnetic resonance imaging. *Thorax*. 1999;54:323–328.
18. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin H–M, Ten Have T, Rein J, Vela–Bueno A, et al. Prevalence of sleep–disordered breathing in women: Effects of gender. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001;163:608–613.
19. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: A population health perspective. *American journal of respiratory and critical care*

- medicine*. 2002;165:1217–1239.
20. Cirillo M, Laurenzi M, Trevisan M, Stamler J. Hematocrit, blood pressure, and hypertension. The gubbio population study. *Hypertension*. 1992;20:319–326.
21. Beutler E, Waalen J. The definition of anemia: What is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? *Blood*. 2006;107:1747–1750.
22. Medicine AAoS, Iber C. The aasm manual for the scoring of sleep and associated events: Rules, terminology and technical specifications. *American Academy of Sleep Medicine*; 2007.
23. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the berlin questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Annals of internal medicine*. 1999;131:485–491.
24. Tibblin G, Bergentz S–E, Bjure J, Wilhelmsen L. Hematocrit, plasma protein, plasma volume, and viscosity in early hypertensive disease. *American heart journal*. 1966;72:165–176.

25. Wannamethee SG, Perry IJ, Shaper AG. Hematocrit and risk of niddm. *Diabetes*. 1996;45:576–579.
26. Tell G, Grimm R, Vellar O, Theodorsen L. The relationship of white cell count, platelet count, and hematocrit to cigarette smoking in adolescents: The oslo youth study. *Circulation*. 1985;72:971–974.
27. Strimbu K, Tavel JA. What are biomarkers? *Current opinion in HIV and AIDS*. 2010;5:463.
28. Hoffstein V, Herridge M, Mateika S, Redline S, Strohl KP. Hematocrit levels in sleep apnea. *Chest*. 1994;106:787–791.
29. Krieger J, Sforza E, Barthelmebs M, Imbs J, Kurtz D. Overnight decrease in hematocrit after nasal cpap treatment in patients with osa. *Chest*. 1990;97:729–730.
30. Krieger J, Sforza E, Delanoe C, Petiau C. Decrease in haematocrit with continuous positive airway pressure treatment in obstructive sleep apnoea patients. *European Respiratory Journal*. 1992;5:228–233.
31. Winnicki M, Shamsuzzaman A, Lanfranchi P, Accurso V,

- Olson E, Davison D, et al. Erythropoietin and obstructive sleep apnea. *American journal of hypertension*. 2004;17:783–786.
32. Svatikova A, Shamsuzzaman AS, Wolk R, Phillips BG, Olson LJ, Somers VK. Plasma brain natriuretic peptide in obstructive sleep apnea. *The American journal of cardiology*. 2004;94:529–532.
33. Vázquez BYS, Vázquez MAS, Intaglietta M, de Faire U, Fagrell B, Cabrales P. Hematocrit and mean arterial blood pressure in pre–and postmenopause women. *Vascular health and risk management*. 2009;5:483.
34. Zeng S, Yankowitz J, Widness J, Strauss R. Etiology of differences in hematocrit between males and females: Sequence–based polymorphisms in erythropoietin and its receptor. *The journal of gender–specific medicine: JGSM: the official journal of the Partnership for Women's Health at Columbia*. 2000;4:35–40.
35. Ifudu O, Uribarri J, Rajwani I, Vlacich V, Reydel K, Delosreyes G, et al. Gender modulates responsiveness to

- recombinant erythropoietin. *American journal of kidney diseases*. 2001;38:518–522.
36. von Känel R, Loredó JS, Ancoli-Israel S, Dimsdale JE. Association between sleep apnea severity and blood coagulability: Treatment effects of nasal continuous positive airway pressure. *Sleep and Breathing*. 2006;10:139–146.
37. Pieper CF, Rao KMK, Currie MS, Harris TB, Cohen HJ. Age, functional status, and racial differences in plasma d-dimer levels in community-dwelling elderly persons. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2000;55:M649–M657.
38. Wessendorf TE, Thilmann AF, Wang Y-M, Schreiber A, Konietzko N, Teschler H. Fibrinogen levels and obstructive sleep apnea in ischemic stroke. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2000;162:2039–2042.
39. Li KK, Kushida C, Powell NB, Riley RW, Guilleminault C. Obstructive sleep apnea syndrome: A comparison

between far-east asian and white men. *The
Laryngoscope*. 2000;110:1689–1693.

Abstract

Obstructive sleep apnea syndrome and biomarkers: focusing on the gender difference

Hang-Rai Kim

Graduate School of Clinical Medical Science

College of Medicine

The Graduate School

Seoul National University

Introduction: In obstructive sleep apnea syndrome (OSA), many biomarkers have been evaluated in order to diagnose the disease, to determine the severity, to monitor biological

response to therapeutic intervention and to understand the pathophysiology of the disease. However it is known that both OSA and biomarkers are influenced by many factors including the gender. This study aims to find the biomarkers for OSA focusing on the gender difference.

Methods: This was a prospective study of patients who visited Seoul National University Boramae Hospital from October, 2014 to September, 2015. OSA was assessed by polysomnography (PSG) and blood sampling was done in the next morning between 8 AM and 9 AM. We classified the patients into 3 groups according to the apnea–hypopnea indices (mild OSA group, $AHI < 15$; moderate OSA group, $15 \leq AHI < 30$; severe OSA group, $AHI \geq 30$) and their blood test results were compared in order to find biomarkers using Mann–Whitney or one–way analysis of variance. We performed an independent subgroup analysis in each gender. We also performed a linear regression analysis between biomarkers and important PSG parameters such as AHI, arousal index (AI) and nocturnal lowest oxygen

saturation.

Results: A total of 61 patients were included in the study and they were all Asians. In blood test, hematocrit level was higher in the severe OSA group compared to those in mild (p -value 0.012) and moderate OSA (p -value 0.012) groups. In the subgroup analysis of males, severe OSA group had higher hematocrit level than both mild (p -value 0.03) and moderate OSA (p -value 0.02) groups. In the females, moderate OSA group had higher D-dimer level than mild OSA group (p -value 0.03). In the linear regression analysis for males, a significant negative relationship between hematocrit and nocturnal lowest oxygen saturation ($R^2=0.20$, p -value 0.008) was present. In females, there were a significant positive relationship between D-dimer and AHI ($R^2=0.37$, p -value 0.001) as well as between D-dimer and AI ($R^2=0.23$, p -value 0.01) and a negative relationship between D-dimer and nocturnal lowest oxygen saturation ($R^2=0.15$, p -value 0.04).

Conclusions: In this study, we demonstrated that hematocrit could be a biomarker for OSA in males and D-dimer in females. In order to reveal a causal relationship between OSA and biomarkers, investigating the effect of OSA treatment on the biomarkers is needed.

Keywords: Obstructive sleep apnea, Biomarkers, Gender

Student number: 2014 – 22